



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

22 juin 2011

**LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable**  
**Boîte de 1 flacon de 0,23 ml (CIP : 378 101-5)**

**Laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS**

ranibizumab

Liste I

Médicament à prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie

Classe ATC : S01LA04

Date de l'AMM : décision européenne du 22 janvier 2007

Modification de l'AMM : 19 décembre 2007 (modification du conditionnement)

6 janvier 2011 (extension d'indication à l'œdème maculaire diabétique)

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans l'extension d'indication « traitement chez l'adulte de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique »

# 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

## 1.1. Principe actif

Ranibizumab

## 1.2. Indication

« LUCENTIS est indiqué chez l'adulte dans :

- le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)
- **le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD). »**

## 1.3. Posologie

« Flacon à usage unique réservé à la voie intravitréenne.

Lucentis doit être administré par un ophtalmologiste qualifié ayant l'expérience des injections intravitréennes.

### Traitement de la DMLA néovasculaire

Dans la DMLA néovasculaire, la dose recommandée de Lucentis est de 0,5 mg, administrée une fois par mois en une injection intravitréenne unique. Cette dose correspond à un volume d'injection de 0,05 ml.

Le traitement par Lucentis commence par une phase d'induction avec 1 injection par mois pendant 3 mois consécutifs, suivie d'une phase de maintien au cours de laquelle l'acuité visuelle des patients sera contrôlée une fois par mois. Si le patient présente une perte d'acuité visuelle de plus de 5 lettres (échelle ETDRS ou équivalent d'une ligne sur l'échelle de Snellen), Lucentis doit être administré.

### Traitement de la baisse visuelle due à l'OMD

**En cas de baisse visuelle due à un OMD, la dose recommandée de Lucentis est de 0,5 mg, administrée en une injection intravitréenne unique. Cette dose correspond à un volume d'injection de 0,05 ml.**

**Le traitement sera administré une fois par mois et poursuivi jusqu'à ce que l'acuité visuelle maximale soit atteinte, c'est-à-dire jusqu'à ce que l'acuité visuelle du patient soit stable lors de trois évaluations mensuelles consécutives effectuées au cours du traitement par le ranibizumab. Si aucune amélioration de l'acuité visuelle n'est constatée à l'issue d'une série de trois injections, la poursuite du traitement n'est pas recommandée.**

**Par la suite, l'acuité visuelle doit être contrôlée une fois par mois.**

**En cas de nouvelle baisse de l'acuité visuelle due à l'OMD constatée lors d'un contrôle, le traitement doit être réinstauré. Des injections mensuelles doivent alors être réalisées jusqu'à ce que l'acuité visuelle soit à nouveau stable lors de trois évaluations mensuelles consécutives (ceci impliquant un minimum de deux injections). L'intervalle entre deux doses ne doit pas être inférieur à 1 mois.**

**Lucentis peut être administré de façon concomitante à la photocoagulation au laser ainsi que chez les patients ayant été traités antérieurement par photocoagulation au laser. Si les deux traitements sont réalisés le même jour, Lucentis doit être administré au moins 30 minutes après la photocoagulation au laser.**

### Groupes de patients particuliers

Insuffisance hépatique : Lucentis n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Cependant, aucune précaution particulière n'est nécessaire pour cette population.

Insuffisance rénale : Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2 du RCP).

Population pédiatrique : Lucentis ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent en raison du manque de données concernant la sécurité et l'efficacité dans ces sous-groupes de patients.

Patients âgés : Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés. L'expérience est limitée chez les patients âgés de plus de 75 ans présentant un OMD.

Origine ethnique : L'expérience avec ce traitement est limitée chez les personnes autres que celles d'origine Caucasiennne. »

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### **2.1. Classement ATC (2011)**

S	organe sensoriel
S01	médicaments ophtalmologiques
S01L	médicaments pour les troubles oculaires vasculaires
S01LA	agents anti-néovascularisation oculaire
S01LA04	ranibizumab

### **2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique**

Il n'y a pas de médicaments de la même classe pharmaco-thérapeutique strictement comparable ou non strictement comparable à LUCENTIS ayant une AMM dans le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique.

### **2.3. Médicaments à même visée thérapeutique**

Autres traitements non médicamenteux :

- la photocoagulation par laser
- la vitrectomie.

### 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a fourni 4 études à l'appui de sa demande :

- une étude de phase III (RESTORE) ayant comparé le ranibizumab au ranibizumab associé au laser et au laser seul ;
- une étude de phase II (RESOLVE) ayant comparé le ranibizumab au placebo (injections intravitréennes simulées) ;
- deux études indépendantes :
  - l'étude DRCR Net ayant comparé le ranibizumab associé au laser au laser seul
  - l'étude READ-2 ayant comparé le ranibizumab à l'association ranibizumab + laser et au laser seul : cette étude ne sera pas détaillée dans la mesure où il s'agit d'une étude réalisée en ouvert et selon un schéma de traitement non conforme à l'AMM.

#### 3.1. Efficacité

##### ➤ Etude RESTORE : ranibizumab versus ranibizumab + laser et versus laser

<b>Objectif</b>	Démontrer la supériorité du ranibizumab 0,5 mg en monothérapie ou associé au laser par rapport au laser seul chez des patients ayant une baisse de la vision consécutive à un œdème maculaire diabétique (OMD).
<b>Méthode</b>	Etude de phase III randomisée, en double aveugle, d'une durée de 12 mois.
<b>Critères d'inclusion</b>	<p>≥ 18 ans</p> <p>Diabète de type I ou II avec HbA1C ≤ 10%</p> <p>Perte visuelle due à un OMD focal ou diffus dans l'œil éligible au traitement par laser</p> <p>Meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) entre 39 et 78 lettres ETDRS à une distance de 4 mètres (soit 20/32 à 20/160 équivalent Snellen)</p>
<b>Parmi les critères de non-inclusion</b>	Traitement par agent anti-angiogénique (œil étudié) dans les 3 mois précédant la randomisation, comorbidités oculaires ayant nécessité ou nécessitant une corticothérapie ou une photocoagulation par laser (œil étudié) dans les 6 mois précédents ou pendant l'étude.
<b>Groupes de traitement</b>	<p>Ranibizumab 0,5 mg en injection intravitréenne (IVT) + laser simulé</p> <p>Ranibizumab 0,5 mg en injection intravitréenne + laser</p> <p>Laser + IVT simulée</p>
<b>Schéma de traitement</b>	<p><u>Injections intravitréennes de ranibizumab ou simulées :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Induction : 1 IVT mensuelle pendant 3 mois.</li> <li>- Maintien (jusqu'à 12 mois) : 1 IVT mensuelle jusqu'à stabilité de l'acuité visuelle = absence d'amélioration de la MAVC ou MAVC ≥ 84 lettres lors des 2 dernières visites consécutives.</li> </ul> <p>Reprise du traitement si baisse de la MAVC due à la progression de l'OMD selon avis de l'investigateur après OCT et/ou autres paramètres anatomiques</p> <p>Suspension des IVT si absence d'amélioration de la MAVC lors des 2 dernières visites consécutives</p> <p><u>Photocoagulation par laser actif ou simulé :</u></p> <p>A J1 selon les critères de l'ETDRS en 1 ou 2 sessions à 4 semaines d'intervalle.</p>

	Retraitement à intervalle de 3 mois selon les critères de l'ETDRS si jugé nécessaire par l'investigateur. Laser actif ou simulé appliqué au moins 30 min avant l'IVT
<b>Critère de jugement principal</b>	Variation moyenne de la MAVC* du mois 1 au mois 12 par rapport à la valeur initiale. MAVC mesurée mensuellement.
<b>Parmi les critères de jugement secondaires</b>	Variation moyenne de la MAVC à 12 mois par rapport à la valeur initiale. Pourcentage de patients avec une MAVC $\geq$ 10 lettres et $\geq$ 15 lettres

\* : MAVC : meilleure acuité visuelle corrigée

°: OCT : tomographie à cohérence optique

#### Résultats :

Randomisation de 345 patients dont 116 dans le groupe ranibizumab, 118 dans le groupe ranibizumab + laser et 111 dans le groupe laser.

Les caractéristiques des patients étaient homogènes entre les groupes pour l'ensemble des paramètres :

- âge : 63 ans en moyenne
- type de diabète (moyenne population totale) : type I (11,2 %) et type II (88,8 %)
- HbA1c (moyenne population totale) : 7,3 %
- type d'OMD (moyenne) : focal (53,5 %), diffus (41,5 %), non précisé (5 %)
- épaisseur centrale de la rétine (moyenne) : 412 à 426  $\mu$ m
- acuité visuelle (moyenne) : 62 à 65 lettres (ETDRS)
- pression intra-oculaire (moyenne population totale) : 15,4 mmHg

#### ▪ Critère de jugement principal :

La variation moyenne de la MAVC du mois 1 au mois 12 a été significativement plus importante chez les patients traités par ranibizumab (+5,4 lettres par rapport au laser) ou par l'association ranibizumab + laser (+4,9 lettres par rapport au laser) que chez ceux traités par laser (voir tableau 1).

**Tableau 1** : Variation moyenne de la MAVC du mois 1 au mois 12 par rapport aux valeurs initiales (étude RESTORE)

	<b>Ranibizumab 0,5 mg (n=116)</b>	<b>Ranibizumab 0,5 mg + laser (n=118)</b>	<b>Laser (n=111)</b>
<b>MAVC initiale moyenne en nombre de lettres sur l'échelle ETDRS</b>	64,7 $\pm$ 10,1	63,4 $\pm$ 9,99	62,6 $\pm$ 11,01
<b>Variation moyenne de la MAVC du mois 1 au mois 12 par rapport aux valeurs initiales (lettres ETDRS)</b>	6,1 $\pm$ 6,43	5,9 $\pm$ 7,92	0,8 $\pm$ 8,56
<b>Comparaison vs laser</b>			
Différence	+5,4	+4,9	-
IC <sub>95%</sub>	[3,5-7,4]	[2,8-7,0]	
p	<0,0001	<0,0001	

#### ▪ Critères de jugement secondaires :

La variation moyenne de la MAVC au 12<sup>ème</sup> mois par rapport à la valeur initiale a été de 6,8 lettres avec le ranibizumab, 6,4 lettres avec l'association ranibizumab + laser et de 0,9 lettre avec le laser seul soit des différences par rapport au laser seul de :

- 6,2 lettres (IC<sub>95%</sub> = [3,6 ; 8,7] ; p < 0,0001) en faveur du ranibizumab
- 5,4 lettres (IC<sub>95%</sub> = [2,4 ; 8,4]) ; p = 0,0004) en faveur de l'association ranibizumab + laser.

Le pourcentage de patients ayant eu un gain d'acuité visuelle  $\geq 10$  lettres a été de 37,4% dans le groupe ranibizumab, de 43,2% dans le groupe ranibizumab + laser et de 15,5% dans le groupe laser.

Le pourcentage de patients ayant eu un gain d'acuité visuelle  $\geq 15$  lettres a été de 22,6% dans le groupe ranibizumab, 22,9% dans le groupe ranibizumab + laser et de 8,2% dans le groupe laser.

➤ **Etude DRCR Net : ranibizumab + laser versus laser**

<b>Objectif</b>	<p>Démontrer la supériorité du ranibizumab 0,5 mg associé au laser par rapport au laser seul en termes d'acuité visuelle chez des patients ayant une baisse de la vision consécutive à un œdème maculaire diabétique.</p> <p>Cette étude comportait aussi un bras laser + IVT de triamcinolone dont les résultats ne seront pas décrits ci-après dans la mesure où l'utilisation de la triamcinolone dans cette indication n'est pas conforme à son AMM.</p>
<b>Méthode</b>	<p>Etude randomisée, en double ou simple aveugle, d'une durée de 2 ans.</p>
<b>Critères d'inclusion</b>	<p><math>\geq 18</math> ans          Diabète de type I ou II          MAVC entre 24 et 78 lettres ETDRS à une distance de 3 mètres (soit 20/32 et 20/320 équivalent Snellen).          Epaissement rétinien dû à l'OMD impliquant le centre de la macula et reconnu comme étant la principale cause de l'atteinte visuelle.          Epaisseur rétinienne mesurée à l'OCT <math>\geq 250</math> <math>\mu\text{m}</math>.          Les deux yeux d'un même patient pouvaient être inclus dans l'étude.          Si l'œil droit était randomisé :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dans un groupe autre que le laser seul, alors l'œil gauche était assigné au groupe de traitement par laser seul</li> <li>- dans le groupe laser seul, alors l'œil gauche était randomisé dans l'un des 3 autres groupes</li> </ul>
<b>Parmi les critères de non-inclusion</b>	<p>Traitement de l'OMD (œil étudié) dans les 4 mois précédant la randomisation.          Comorbidités oculaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- photocoagulation panrétinienne dans les 4 mois précédant la randomisation ou anticipée comme étant nécessaire dans les 6 mois à venir</li> <li>- Chirurgie oculaire dans les 4 mois précédents</li> <li>- Antécédents de glaucome à angle ouvert ou augmentation de PIO induite par les corticoïdes ayant nécessité un traitement antihypertenseur</li> <li>- PIO <math>\geq 25</math> mmHg.</li> </ul>
<b>Groupes de traitement</b>	<p><b>Ranibizumab 0,5 mg en IVT + laser concomitant</b> : IVT mensuelles avec un maximum de 13 injections la 1<sup>ère</sup> année et séances de laser dans les 3 à 10 jours suivant l'IVT.  <b>Ranibizumab 0,5 mg en IVT + laser différé</b> : IVT mensuelles avec un maximum de 13 injections la 1<sup>ère</sup> année et séances de laser plus de 6 mois suivant l'IVT (patients non masqués pour leur traitement)  <b>Triamcinolone 4 mg + laser concomitant</b>  <b>Laser</b> : 1 IVT simulée mensuelle + laser concomitant</p>
<b>Schéma de traitement</b>	<p><u>Injections intravitréennes de ranibizumab ou simulées</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pendant 12 semaines : 1 IVT mensuelle.</li> <li>▪ Semaines 16 à 20 : 1 IVT mensuelle jusqu'à l'atteinte des critères de succès = MAVC <math>\geq 84</math> lettres ou ECR <math>\leq 250</math> <math>\mu\text{m}</math>, et poursuite des IVT selon décision l'investigateur.</li> <li>▪ Semaines 24 à 48 :</li> <li>- succès : poursuite des IVT selon décision de l'investigateur</li> </ul>

- amélioration (amélioration de la MAVC  $\geq$  5 lettres ou amélioration ECR  $\geq$  10% depuis la dernière injection pour le ranibizumab ou la 1<sup>ère</sup> injection pour l'IVT simulée : nouvelle IVT
- absence d'amélioration : réalisation d'une IVT selon décision de l'investigateur
- échec (baisse de la MAVC  $\geq$  10 lettres par rapport à la mesure initiale, ECR  $\geq$  250  $\mu$ m et laser complet datant de plus de 13 semaines : IVT selon décision de l'investigateur ou traitement alternatif.
- Après la semaine 52 : levée de l'aveugle
- arrêt des IVT simulées
- suivi tous les 4 mois dans le groupe laser + IVT simulée
- dans les 2 groupes traités par ranibizumab :
  - suivi des yeux en échec tous les 4 mois
  - pour les yeux n'étant pas en échec : application des critères des semaines 24 à 48 + les 2 considérations suivantes :
    1. traitement selon décision de l'investigateur incluant des traitements autres que celui assigné par randomisation pour les yeux en échec ou répondant aux critères d'efficacité minimum soit MAVC  $\geq$  mesure initiale, ECR  $\geq$  250  $\mu$ m, OMD jugée responsable de la baisse d'AV et laser datant de plus de 29 semaines)
    2. yeux avec succès ou absence d'amélioration lors des 2 précédentes visites : doublement du délai de suivi.

Photocoagulation par laser :

Traitement initial dans les 3 à 10 jours suivant l'IVT (concomitant) ou plus de 24 semaines après l'IVT (différé)

Après la semaine 16 :

- laser concomitant : dans les 3 à 10 jours suivant l'IVT sauf si :
  - laser dans les 13 semaines précédentes
  - laser complet précédent
  - ECR < 250  $\mu$ m et absence d'œdème dans le pourtour de la macula (500  $\mu$ m autour du centre de la macula et absence d'œdème de surface supérieure à un disque papillaire dans une zone s'étendant d'1 disque papillaire depuis le centre de la macula)
- Laser différé : si aucune amélioration en semaine 24 et suivantes depuis les 2 dernières IVT, le laser était renouvelé jusqu'à disparition de l'œdème maculaire ou jusqu'à réalisation d'un laser complet sur décision de l'investigateur.

<b>Critère de jugement principal</b>	Variation moyenne de la MAVC après 1 an par rapport à la valeur initiale.
<b>Parmi les critères de jugement secondaires</b>	Amélioration et aggravation de la MAVC $\geq$ 15 lettres. Variation de la MAVC à 2 ans.

Résultats :

Un total de 854 yeux a été inclus dans l'étude répartis dans les groupes de la façon suivante :

- ranibizumab 0,5 mg + laser concomitant : 187 yeux
- ranibizumab 0,5 mg + laser différé : 188 yeux
- triamcinolone 4 mg + laser concomitant : 186 yeux
- laser + IVT simulée : 293 yeux.

Les caractéristiques des patients étaient homogènes entre les groupes pour l'ensemble des paramètres :

- âge : 63 ans en moyenne
- type de diabète (moyenne population totale) : type I (7,8 %), type II (90,0 %) et incertain (2,2%)
- HbA1c (moyenne population totale) : 7,4 %
- type d'OMD (moyenne) : focal (30,8 %), diffus (45,0 %), ni focal ni diffus (24,2 %)
- épaisseur centrale de la rétine (moyenne) : 371 à 407 µm
- acuité visuelle (médiane) : 65 - 66 lettres (ETDRS)
- pression intra-oculaire (moyenne population totale) : 16 mmHg

▪ Critère de jugement principal :

La variation moyenne de la MAVC à 1 an par rapport à la valeur initiale a été statistiquement plus importante dans les groupes associant le ranibizumab au laser (différé ou concomitant) que celle observée dans le groupe laser + IVT simulée (voir tableau 2).

**Tableau 2** : Variation moyenne de la MAVC à un an par rapport à la valeur initiale (étude DRCR Net)

	Laser + IVT simulée N=293	Ranibizumab 0,5 mg + Laser concomitant N=187	Ranibizumab 0,5 mg + Laser différé N=188
Variation moyenne de la MAVC après 1 an exprimée en nombre de lettres sur l'échelle ETDRS : Moyenne ±ET	+3 ± 13	+9 ± 11	+9 ± 12
Comparaison vs laser + IVT simulée Différence IC <sub>95%</sub> p	-	+5,8 [+3,2 à +8,5] p<0,001	+6,0 [+3,4 à +8,6] p<0,001

▪ Critères de jugement secondaires :

Après 1 an de traitement, le pourcentage d'yeux ayant eu un gain d'acuité visuelle ≥ 15 lettres dans le groupe ranibizumab + laser concomitant (30 %) et dans le groupe ranibizumab + laser différé (28 %) a été supérieur à celui observé dans le groupe laser + IVT stimulée (15 % ; p < 0,001 pour chacune des comparaisons).

Le pourcentage d'yeux ayant perdu ≥ 15 lettres d'acuité visuelle dans le groupe ranibizumab + laser concomitant (2 %) et dans le groupe ranibizumab + laser différé (2 %) a été significativement moindre que celui observé dans le groupe laser + IVT stimulée (8 % ; p = 0,009 et p = 0,01 respectivement).

Après 2 ans de traitement, les différences statistiquement significatives observées en termes de variation moyenne de MAVC entre les groupes ranibizumab + laser (concomitant ou différé) et le groupe laser + IVT se sont maintenues (voir tableau 3).

Le pourcentage d'yeux ayant eu un gain d'acuité visuelle ≥ 15 lettres a été de 26% dans le groupe ranibizumab + laser concomitant, de 29% dans le groupe ranibizumab + laser différé (28 %) et de 17% dans le groupe laser + IVT stimulée.

**Tableau 3** : Variation moyenne de la MAVC à 2 ans par rapport à la valeur initiale (étude DRCR Net)

	Laser + IVT simulée N=163	Ranibizumab 0,5 mg + Laser concomitant N=106	Ranibizumab 0,5 mg + Laser différé N=112
Variation moyenne de la MAVC après 2 ans exprimée en nombre de lettres sur l'échelle ETDRS	+2	+7	+10
Comparaison vs laser + IVT simulée Différence p	-	+5,0 p = 0,01	+7,2 p<0,001

➤ **Etude RESOLVE : ranibizumab 0,3 mg et 0,5 mg versus placebo (injection simulée)**

Cette étude est présentée à titre indicatif dans la mesure où elle est à visée exploratoire pour déterminer la dose efficace de ranibizumab en comparaison à des injections simulées, cette comparaison n'ayant pas été retenue dans l'étude de phase III. Il est à noter par ailleurs que le schéma d'administration prévoyait le doublement de la dose après 1 mois en l'absence d'amélioration et pendant le reste de l'étude, ce qui n'est pas conforme au schéma validé dans l'AMM.

<b>Objectif</b>	<p>Evaluer l'efficacité et la tolérance du ranibizumab par rapport à des injections simulées chez des patients ayant une atteinte visuelle secondaire à un œdème maculaire diabétique.</p> <p>Etude pilote : évaluer l'efficacité sur l'épaisseur centrale de la rétine après 6 mois sur un petit nombre de patients</p> <p>Etude confirmatoire : si supériorité du ranibizumab démontrée dans l'étude pilote par rapport aux injections simulées, confirmer sa supériorité sur la variation moyenne de la MAVC* du mois 1 au mois 12 par rapport à la valeur initiale dans une population de patients plus importante</p>
<b>Méthode</b>	<p>Etude de phase II randomisée, en double-aveugle, d'une durée de 12 mois.</p>
<b>Critères d'inclusion</b>	<p>≥ 18 ans            Diabète de type I ou II            Taux de HbA1C stable depuis 6 mois et ≤ 12%            Œdème maculaire (focal ou diffus) touchant la zone centrale dans un œil au moins            Epaisseur centrale de la rétine ≥ 300 µm            MAVC entre 39 et 73 lettres à une distance de 4 mètres sur l'échelle ETDRS</p>
<b>Parmi les critères de non-inclusion</b>	<p>Corticothérapie systémique au cours des 4 mois précédents            Photocoagulation par laser au cours des 6 mois précédents            Thérapeutique intravitréenne ou sous-ténonienne (incluant des corticoïdes)</p>
<b>Groupes de traitement</b>	<p>Ranibizumab 0,3 mg            Ranibizumab 0,5 mg            Placebo (injection intravitréenne simulée)</p>
<b>Schéma de traitement</b>	<p>Injection au mois 0 puis mensuellement jusqu'à l'atteinte des critères de succès ou de futilité.</p> <p>Succès : ECR ≤ 225 µm ET MAVC ≥ 79 lettres après 3 mois</p> <p>Retraitement si augmentation de l'ECR ≥ 50 µm OU diminution de la MAVC ≥ 5 lettres et MAVC &lt; 74 lettres.</p> <p>Amélioration minimum : arrêt définitif si le traitement ne produisait pas après 3 injections consécutives une amélioration minimum définie par une diminution de l'ECR ≥ 50 µm (soit une réduction ≥ 20 %) OU une augmentation de la MAVC ≥ 5 lettres.</p> <p>Recours au laser possible après 3 injections consécutives si diminution de la MAVC &gt; 10 lettres entre 2 visites consécutives séparées d'au moins 1 mois ET si l'investigateur ne considérait pas la macula comme plane (ECR ≤ 225 µm).</p> <p>A partir du 1<sup>er</sup> mois, un doublement de la dose était possible si :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- au mois 1 : ECR &gt; 300 µm</li> <li>- à n'importe quelle visite à partir du mois 1 : ECR &gt; 225 µm et réduction de l'œdème &lt; 50 µm par rapport à la mesure précédente.</li> </ul> <p>Une fois que la dose était doublée lors d'une injection, toutes les administrations suivantes l'étaient aussi. Ainsi les patients pouvaient être traités aux doses de 0,3 mg, 0,5 mg, 0,6 mg et 1,0 mg.</p>
<b>Critère de jugement principal</b>	<p>Etude confirmatoire<sup>o</sup>: Variation moyenne de la MAVC du mois 1 au mois 12 par rapport à la valeur initiale (MAVC mesurée mensuellement).</p>

\* : MAVC : meilleure acuité visuelle corrigée

°: seuls les résultats de l'étude confirmatoire se ront présentés ci-après.

### Résultats :

Randomisation de 42 patients dans l'étude pilote puis de 109 patients supplémentaires pour l'étude confirmatoire soit un total de 151 patients répartis de la façon suivante :

- groupe ranibizumab 0,3 mg : 51 patients
- groupe ranibizumab 0,5 mg : 51 patients
- groupe injections simulées : 49 patients.

Seuls les résultats du groupe ranibizumab 0,5 mg seront présentés ci-après dans la mesure où il s'agit de la dose retenue par l'AMM.

Les caractéristiques des patients étaient homogènes entre les groupes pour l'ensemble des paramètres :

- âge : 63 ans en moyenne
- type de diabète (moyenne population totale) : type I (3 %) et type II (97 %)
- HbA1c (moyenne population totale) : 7,4 %
- type d'OMD (moyenne) : focal (47 %), diffus (50 %), discutable, impossible à classer ou non précisé (3 %)
- épaisseur centrale de la rétine (moyenne) : 448 à 459  $\mu\text{m}$
- acuité visuelle (moyenne) : 59 à 61 lettres (ETDRS).

Environ 20 % des patients ont été traités précédemment par laser.

La variation moyenne de la MAVC du mois 1 au mois 12 à été de +6,4 ( $\pm$  9,2) lettres ETDRS avec le ranibizumab 0,5 mg et de -0,1 ( $\pm$  9,8) lettre avec les injections simulées ( $p = 0,0004$ ).

Le pourcentage de patients traités au moins une fois à double dose a été de 64,7 % dans le groupe ranibizumab 0,5 mg et de 91,8 % dans le groupe injections simulées. Il n'a pas été mis en évidence de relation entre le doublement de la dose et l'évolution de l'acuité visuelle ou de l'épaisseur centrale de la rétine.

## **3.2. Tolérance**

### 3.2.1. Données issues des études cliniques

#### **Etude RESTORE**

Environ 90 % des patients des groupes ranibizumab associé ou non au laser et 80 % des patients du groupe laser ont interrompu leur traitement avant la fin de l'étude, essentiellement en raison d'une amélioration de l'acuité visuelle. L'arrêt prématuré de l'étude pour des raisons de tolérance a concerné 3 % et 5,9 % des patients des groupes ranibizumab associé ou non au laser et 15,5 % de ceux du groupe laser. L'arrêt pour manque d'efficacité a concerné 2 % des patients des groupes ranibizumab associé ou non au laser et 6 % de ceux du groupe laser.

Les événements indésirables oculaires considérés comme liés au traitement ont été rapportés chez 24,3 % des patients traités par ranibizumab, 22,5 % de ceux traités par ranibizumab + laser et 18,2 % de ceux traités par laser. Les effets indésirables oculaires les plus fréquents (>1%) dans les groupes traités par ranibizumab ont été : douleur oculaire, hémorragie conjonctivale, hyperhémie conjonctivale, sensation de corps étranger, décharge oculaire, atteinte visuelle, irritation oculaire, œdème palpébral, larmoiement, vision trouble. Aucun cas d'endophtalmie n'a été observé dans l'ensemble des groupes.

Les événements indésirables non oculaires considérés comme liés au traitement ont été rapportés chez 7,8 % des patients traités par ranibizumab, 2,5 % de ceux traités par ranibizumab + laser et 1,8 % de ceux traités par laser. Parmi ces effets indésirables, on note

dans le groupe ranibizumab, 2 cas d'embolie pulmonaire, 1 cas de thrombose artérielle d'un membre et 1 cas d'hypertension. Dans le groupe laser, 1 cas de poussée hypertensive a été observé et dans le groupe ranibizumab + laser, 1 cas d'occlusion artérielle coronarienne.

Les événements indésirables graves ayant nécessité l'arrêt du traitement ont été non oculaires et non reliés au traitement.

### **Etude DRCR Net**

Dans le groupe ranibizumab, 3 cas d'endophtalmie ont été rapportés pour 3973 injections soit une incidence d'endophtalmie après injection intravitréenne de 0,08 %.

Une augmentation de la PIO > 10 mmHg par rapport à la valeur initiale, une PIO > 30 mmHg ou la prise d'un antiglaucomateux au cours des 2 ans de l'étude a été observée chez 9 % des patients traités par ranibizumab + laser concomitant ou différé et 11 % dans le groupe laser seul.

Une hémorragie vitréenne a été observée chez 3 et 4 % des patients traités par ranibizumab + laser concomitant ou différé et chez 9 % des patients traités par laser seul.

Le pourcentage de patients opérés pour une chirurgie de la cataracte au cours des 2 ans a été de 12 % dans le groupe ranibizumab + laser concomitant, de 13 % dans le groupe ranibizumab + laser différé et de 12 % dans le groupe laser.

La fréquence des événements indésirables non oculaires n'a pas été différente dans les différents groupes, en particulier, il n'y a pas eu d'augmentation des événements indésirables cardio- ou cérébrovasculaires dans les groupes ranibizumab + laser concomitant ou différé par rapport au groupe laser seul.

### 3.2.2. Résumé des caractéristiques du produit (actualisation du 19 décembre 2007)

Le profil de tolérance du ranibizumab chez les patients traités pour un œdème maculaire diabétique est similaire à celui observé chez ceux traités pour une DMLA excepté pour la survenue fréquente ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) d'infections des voies urinaires observée uniquement chez les patients traités pour un œdème maculaire diabétique.

Les effets indésirables oculaires liés au ranibizumab et à la procédure d'injection intravitréenne pouvant survenir de façon fréquente ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) à très fréquente ( $\geq 1/10$ ) sont nombreux (voir le RCP).

On note que les injections intravitréennes, y compris celle avec LUCENTIS ont été associées à des endophtalmies, des inflammations intraoculaires, des décollements rhéomatogènes de la rétine, des déchirures de la rétine et des cataractes traumatiques iatrogènes. Les injections intravitréennes doivent être réalisées dans des conditions d'asepsie strictes (l'Afssaps a élaboré des recommandations de bonnes pratiques d'injection intravitréenne qui ont été actualisées le 11 février 2011<sup>1</sup>).

Par ailleurs, des élévations de la pression intraoculaire ont été très fréquemment observées dans les 60 minutes suivant l'injection de LUCENTIS. Par conséquent, la pression intraoculaire ainsi que la perfusion de la tête du nerf optique doivent être surveillées et prises en charge de manière appropriée.

Les effets indésirables non oculaires très fréquents sont une rhinopharyngite, des céphalées et une arthralgie, et fréquents, une anémie, des réactions d'hypersensibilité, une anxiété, une toux et de la nausée.

Il est précisé que les données de tolérance concernant le traitement de patients ayant un œdème maculaire dû au diabète de type 1 sont limitées. LUCENTIS n'a pas été étudié chez les patients ayant précédemment reçu des injections intravitréennes, ni chez les patients ayant des infections systémiques actives, une rétinopathie diabétique proliférante ou des pathologies oculaires concomitantes telles que décollement de la rétine ou trou maculaire. Il n'existe pas non plus de données concernant le traitement par LUCENTIS chez les patients

---

<sup>1</sup> <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Mises-au-point/Bonnes-Pratiques-d-injection-intra-vitreenne-IVT-Mise-au-point>

diabétiques dont le taux d'HbA1c est supérieur à 12 % et ayant une hypertension non contrôlée.

Il n'existe pas de données concernant la tolérance du traitement chez les patients atteints d'œdème maculaire diabétique ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire. La prudence s'impose lors du traitement de ces patients en raison du risque potentiel d'événements thromboemboliques artériels après l'administration intravitréenne d'inhibiteurs du VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire).

### 3.2.3. Plan de gestion de risques (PGR)

Les effets indésirables surveillés dans le PGR sont :

- risques identifiés : endophtalmie, inflammation intra-oculaire, déchirure de l'épithélium pigmentaire de la rétine, déchirure de la rétine, décollement de la rétine, hémorragie intravitréenne, augmentation de la pression intra-oculaire, cataracte traumatique et réactions d'hypersensibilité ;
- risques potentiels : infarctus du myocarde, événements thromboemboliques artériels non myocardiques, événements thromboemboliques veineux, hypertension, hémorragie non oculaire, protéinurie et altération du flux sanguin rétinien ;
- autres risques : utilisation hors AMM, traitement bilatéral et surdosage.

### 3.3. **Conclusion**

Dans une étude de phase II randomisée en double aveugle chez des patients ayant une baisse d'acuité visuelle consécutive à un œdème maculaire diabétique focal ou diffus impliquant le centre de la macula (étude RESOLVE), l'efficacité du ranibizumab 0,5 mg en injections intravitréennes mensuelles (n = 51) a été démontrée par rapport au placebo (injections intravitréennes simulées, n = 49) sur la variation moyenne de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) au cours des 12 mois de traitement : +6,4 (± 9,2) lettres ETDRS avec le ranibizumab versus -0,1 (± 9,8) lettres avec les injections simulées (p = 0,0004).

Le ranibizumab 0,5 mg en monothérapie a été comparé à l'association ranibizumab 0,5 mg + laser et au laser seul dans une étude de phase III randomisée en double aveugle chez 345 patients atteints d'œdème maculaire diabétique focal ou diffus dont la MAVC était comprise entre 39 et 78 lettres (étude RESTORE). Le ranibizumab a été administré en injections intravitréennes mensuelles pendant 3 mois puis pendant 9 mois supplémentaires jusqu'à la stabilisation de l'acuité visuelle (absence d'amélioration de la MAVC lors des 2 dernières visites ou MAVC ≥ 84 lettres ETDRS) ou en. Après stabilisation, les patients pouvaient être retraités par ranibizumab. La photocoagulation au laser était effectuée à J1 en 1 ou 2 sessions à 4 semaines d'intervalle. Les patients pouvaient être retraités par laser à intervalle de 3 mois si cela était jugé nécessaire par l'investigateur.

La variation moyenne de la MAVC de 1 à 12 mois a été de 6,1 lettres dans le groupe ranibizumab, de 5,9 lettres dans le groupe ranibizumab + laser et de 0,8 lettre dans le groupe laser seul. Les différences observées entre les groupes ranibizumab associé ou non au laser et le groupe laser seul ont été statistiquement significatives (p < 0,0001).

Le ranibizumab 0,5 mg en association au laser concomitant ou différé a été comparé au laser en monothérapie dans une étude indépendante (DRCR Net) randomisée en double aveugle, excepté pour le groupe traité par laser différé, ayant inclus 854 yeux atteints d'œdème maculaire diabétique impliquant le centre de la macula. Les injections intravitréennes ont été réalisées mensuellement pendant 3 mois puis mensuellement pendant 12 mois jusqu'à la stabilisation ou, à partir du 6<sup>ème</sup> mois, en fonction de l'amélioration obtenue selon la décision de l'investigateur. La photocoagulation au laser était effectuée 3 à 10 jours après la première injection intravitréenne (laser concomitant) soit au moins 6 mois après (laser différé). Le laser concomitant pouvait être renouvelé après 4 mois,

et le laser différé après 6 mois. A l'inclusion, les patients devaient avoir une MAVC comprise entre 24 et 78 lettres.

Après 1 an, la variation moyenne de la MAVC par rapport à la valeur initiale a été statistiquement plus importante ( $p < 0,001$ ) dans les groupes associant le ranibizumab au laser que celle observée dans le groupe laser (+injection intravitréenne simulée) avec des différences de +5,8 lettres (laser concomitant) et +6,0 lettres (laser différé) ce qui représente un gain de 1/10.

Après 1 an, le pourcentage de patients ayant un gain d'acuité visuelle  $\geq 15$  lettres dans le groupe ranibizumab + laser concomitant (30 %) et dans le groupe ranibizumab + laser différé (28 %) a été supérieur à celui observé dans le groupe laser + IVT stimulée (15 % ;  $p < 0,001$  pour chacune des comparaisons). Ces valeurs se sont maintenues après 2 ans.

Le profil de tolérance du ranibizumab chez les patients traités pour un œdème maculaire diabétique est similaire à celui observé chez ceux traités pour une DMLA excepté en ce qui concerne la survenue fréquente ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) d'infections des voies urinaires observée uniquement chez les patients traités pour un œdème maculaire diabétique.

## 4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

L'œdème maculaire diabétique est une complication de la rétinopathie diabétique. Il est asymptomatique mais évolue progressivement vers la malvoyance et la cécité, ce qui constitue un handicap et entraîne une dégradation marquée de la qualité de vie.

Cette spécialité entre dans le cadre du traitement curatif de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique.

#### Intérêt de santé publique :

La rétinopathie diabétique constitue une cause importante de malvoyance et la première cause de cécité chez les sujets de moins de 60 ans, en population générale, dans l'ensemble des pays industrialisés<sup>2,3</sup>. L'œdème maculaire diabétique (OMD) est la première cause de baisse de l'acuité visuelle chez le patient diabétique. Il peut être estimé qu'environ 5% des patients diabétiques développeraient un œdème maculaire<sup>4</sup>. Peu de données épidémiologiques sont disponibles sur la prévalence de l'OMD en France.

Le fardeau de l'œdème maculaire tient à la baisse d'acuité visuelle et aux incapacités et à la dégradation de la qualité de vie qu'elle engendre. Ses répercussions peuvent être également notables au niveau psychosocial voire professionnel et sont d'autant plus conséquentes que les patients sont jeunes. Le fardeau de santé publique représenté par l'OMD peut être considéré comme modéré.

La réduction de la fréquence et de la gravité des complications du diabète, l'amélioration du dépistage et du traitement des affections systémiques induisant des complications ophtalmologiques ainsi que l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques constitue des besoins de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (objectifs 55 et 66 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de

<sup>2</sup> Porta M, Bandello F. Diabetic retinopathy. A clinical update. *Diabetologia* 2002;45(12):1617-34.

<sup>3</sup> Frank RN. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 2004;350(1):48-58.

<sup>4</sup> Delcourt C, Massin P, Rosilio M. Epidemiology of diabetic retinopathy : expected vs reported prevalence of cases in the French Population. *Diabetes Metab* 2009; 35 (6): 431-8.

santé publique, Plan d'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladie chronique 2007-2011).

Au vu des données disponibles, un impact faible est attendu de la spécialité LUCENTIS par rapport à la photocoagulation au laser sur la morbidité liée à l'OMD (en termes d'amélioration de l'acuité visuelle essentiellement) et sur la qualité de vie des patients traités. Cet impact est toutefois jugé modéré dans la sous-population de patients ne pouvant bénéficier d'un traitement par laser.

Cependant, la transposabilité des résultats des essais à la pratique clinique n'est pas assurée en raison :

- des doutes sur le maintien de son efficacité à long terme dans une population atteinte d'une maladie chronique comme le diabète ;
- de l'inconnu sur le nombre optimal d'injections intravitréennes, de la nécessité de réinjections fréquentes et des interrogations sur les critères du retraitement ;
- de l'insuffisance de données chez le patient diabétique mal contrôlé.

Par ailleurs, il est attendu un impact sur l'organisation des soins en raison d'un suivi en consultation très régulier des patients conditionné par leur mobilité.

La spécialité LUCENTIS devrait, malgré tout, être en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, un intérêt de santé publique est attendu pour la spécialité LUCENTIS dans cette indication. Cet intérêt est **faible**.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important. Des données complémentaires sont nécessaires pour confirmer l'efficacité à long terme du ranibizumab en monothérapie.

La photocoagulation au laser est le traitement de référence de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique. En l'absence, de données à long terme et en raison d'un schéma thérapeutique lourd à mettre en œuvre nécessitant des injections mensuelles jusqu'à stabilisation de l'acuité visuelle lors de trois évaluations mensuelles consécutives sous traitement, LUCENTIS est à réserver aux patients ne pouvant bénéficier du traitement par laser, c'est-à-dire en cas d'œdème maculaire diffus ou de fuites proches du centre de la macula. Le traitement par ranibizumab peut être instauré lorsque l'acuité visuelle est inférieure ou égale à 5/10 et que la prise en charge du diabète a été optimisée.

Il existe une alternative thérapeutique : la photocoagulation au laser dans les formes focales.

Le service médical rendu par LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable, est **important** chez les patients ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 consécutive à un œdème maculaire diabétique en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.

Il est **insuffisant** dans les autres cas.

#### **4.2. Amélioration du service médical rendu**

Dans la mesure où l'on ne dispose pas de données sur le maintien à long terme de l'efficacité de LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable, en monothérapie sur l'acuité visuelle, il est considéré que cette spécialité apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique du traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula chez les patients ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.

### 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

#### 4.3.1. Stratégie thérapeutique

L'œdème maculaire diabétique est une complication de la rétinopathie diabétique. Le maintien de l'équilibre glycémique<sup>5</sup> et tensionnel<sup>6</sup> permet de réduire le risque de survenue d'un œdème maculaire.

La photocoagulation au laser est le seul traitement ayant fait la preuve de son efficacité pour réduire la baisse d'acuité visuelle consécutive à l'œdème maculaire diabétique. Elle ne permet pas d'obtenir un gain d'acuité visuelle.

Il existe deux techniques de photocoagulation au laser de l'œdème maculaire diabétique :

- la photocoagulation focale dirigée vers les lésions focales responsables de l'œdème (microanévrisme et/ou vaisseaux sanguins spécifiques)
- la photocoagulation en « quinconce » périfovéolaire non confluyente (dite « en grille ») pour le traitement de l'œdème maculaire diffus.

Le traitement par laser est efficace dans les formes focales.

Lorsque les lésions sont proches du centre de la macula, les bénéfices attendus de ce traitement doivent être mis en balance avec les complications possibles : scotomes paracentraux, impacts fovéolaires accidentels, néovascularisations développées à partir d'une cicatrice de photocoagulation. En raison de ces effets secondaires, le nombre de retraitements doit être limité.

Selon les recommandations de l'ETDRS<sup>7</sup>, tous les patients avec un œdème maculaire cliniquement significatif doivent être traités par laser quelle que soit leur acuité visuelle pour limiter la progression de l'œdème maculaire.

Un œdème cliniquement significatif est défini par l'un des 3 critères suivants :

- épaissement rétinien et/ou exsudats atteignant le centre de la macula
- épaissement rétinien et/ou exsudats situés à moins de 500 µm du centre de la macula mais ne l'atteignant pas
- épaissement rétinien ayant une surface de 1 diamètre papillaire (DP) ou plus, situé au moins en partie à moins de 1 DP du centre de la macula.

Le traitement chirurgical par vitrectomie est indiqué pour les cas rares de d'œdème maculaire tractionnel induit par la contraction de la membrane hyaloïdienne prémaculaire épaissie et condensée.

#### 4.3.2. Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

En l'absence de données à long terme sur l'utilisation du ranibizumab en monothérapie et en raison d'un schéma thérapeutique lourd à mettre en œuvre nécessitant des injections mensuelles jusqu'à stabilisation de l'acuité visuelle lors de trois évaluations mensuelles consécutives sous traitement, le traitement par photocoagulation au laser reste le traitement de référence.

Le ranibizumab est à réserver aux patients ne pouvant bénéficier du traitement par laser, c'est-à-dire en cas de forme diffuse ou de fuites proche du centre de la macula. Le traitement

<sup>5</sup> DCCT – The diabetes control and complications trial research group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993;329:977-86

<sup>6</sup> UK Prospective Diabetes Study Group Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. BMJ 1998;317:703-13

<sup>7</sup> Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 1: Photocoagulation for diabetic macular edema, Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group Arch. Ophthalmol 1985;103(12):1796-1806.

par ranibizumab doit être instauré lorsque l'acuité visuelle devient inférieure ou égale à 5/10, tel que cela est pratiqué pour la photocoagulation au laser, et uniquement si la prise en charge du diabète a été optimisée.

En l'absence de données spécifiques, LUCENTIS n'est pas recommandé dans l'œdème maculaire diabétique à composantes focales et diffuses.

La place du ranibizumab reste à préciser en cas d'œdème maculaire diabétique à composantes focale et diffuse.

#### **4.4. Population cible**

La population cible de LUCENTIS dans son extension d'indication est définie par les patients ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 consécutive à un œdème maculaire diabétique en cas de forme diffuse ou de fuites centrales et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.

La prévalence du diabète en France est de 4,4% (Entred<sup>8</sup>) soit, en se rapportant à la population générale française (données INED 2010), une population de 2.839.000 patients. La prévalence de l'œdème maculaire diabétique a été estimée à 4,8% (Delcourt, 2009<sup>9</sup>) soit 136.000 patients.

Environ 2/3 des patients auraient une baisse d'acuité visuelle associée (avis d'expert) soit 89.760 patients.

Environ la moitié aurait un bon équilibre glycémique (Entred) soit 44.880 patients.

Environ la moitié des OMD sont diffus (Romero, 2007<sup>10</sup>) soit environ 22.000 patients.

OMD avec fuites centrales (avis d'expert) : environ 10.000 patients.

La population cible de LUCENTIS dans son extension d'indication peut donc être estimée à environ 32.000 patients. Il doit être également tenu compte du fait qu'un certain nombre de patients pourront être traités pour les deux yeux.

#### **4.5. Recommandations de la commission de la transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension d'indication dans les conditions définies ci-après et à la posologie de l'AMM.

##### Périmètre de remboursement

Le remboursement de LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable, dans l'extension d'indication est limité aux patients ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 consécutive à un œdème maculaire diabétique non éligible au traitement par laser, c'est-à-dire en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.

---

<sup>8</sup> Etude Entred InVS résultats 2007-2010 : <http://www.invs.sante.fr/entred/>

<sup>9</sup> Delcourt et al. Epidemiology of diabetic retinopathy : expected vs reported prevalence of cases in the French population. Diabetes Metab (2009), doi:10.1016/j.diabet.2009.06.002

<sup>10</sup> Romero P et al. Diabetic macular edema and its relationship to renal microangiopathy: a sample of Type I diabetes mellitus patients in a 15-year follow-up study. J Diabetes Complications 2007; 21(3) Pages: 172-180.

Médicament d'exception : La fiche d'information thérapeutique de LUCENTIS sera actualisée en conséquence.

Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65%

#### Demande d'étude

Considérant :

- l'inconnu sur le nombre optimal d'injections intravitréennes et la nécessité de réinjections fréquentes associées à un suivi en consultation très régulier des patients
- l'insuffisance de données d'efficacité à long terme tant sur le maintien de l'amélioration de l'acuité visuelle (dans une population atteinte d'une maladie chronique comme le diabète) que sur la qualité de vie et le handicap évité ;
- l'insuffisance de données chez le patient diabétique mal contrôlé (HB1Ac, Pression artérielle).
- l'incertitude sur la place du traitement par rapport au laser,

la Commission de la transparence demande au laboratoire de fournir des données complémentaires permettant d'évaluer **la place de LUCENTIS** par rapport aux alternatives disponibles (laser, corticoïdes, autres...) dans le traitement de l'œdème maculaire diabétique en France **ainsi que l'impact de LUCENTIS** sur l'évolution de l'acuité visuelle (à moyen et long termes), sur la qualité de vie et le handicap évité des patients traités. Les facteurs prédictifs de réponse au traitement devront être analysés.

Des données devront notamment être présentées sur :

- les conditions de mise sous traitement (caractéristiques des patients traités, notamment type et ancienneté de diabète) et de suivi (contrôle de l'HB1Ac, contrôle pression artérielle, traitements antérieurs, traitements associés) ;
- les conditions d'utilisation de cette spécialité, en particulier les fréquences d'injections et les modalités de suivi de l'acuité visuelle ;
- l'observance du traitement et les motifs de maintien et d'arrêt (tolérance, inefficacité, autres ...) ;

Au cas où les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du Plan de Gestion de Risque européen, ne pourraient apporter des données permettant de répondre à l'ensemble des questions posées par la Commission de Transparence, une étude spécifique devra être réalisée.

La durée de l'étude, déterminée par le comité scientifique indépendant, devra être justifiée et suffisante pour répondre à la demande de la Commission.